

Docteur BLA

Contribution à l'Étude
des
Réactions Réversibles
en
Biologie

PARIS
EDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

A mon Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur H. ROGER,
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

*En hommage modeste de pro-
fonde gratitude et de respec-
tueuse affection.*

A mes Maîtres dans les Laboratoires :

Monsieur le Professeur H. ROGER,

Monsieur le Professeur A. BROCA,

Monsieur le Professeur Agrégé H. GUILLEMINOT,

Monsieur le Docteur G. BOHN.

A mes Maîtres en Psychiatrie :

Monsieur le Professeur H. CLAUDE,

Monsieur le Docteur LEVY-VALENSI,

Médecin des Hôpitaux

En témoignage de fidèle reconnaissance et de profonde affection.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur ROGER

Monsieur le Professeur HARTMANN

Monsieur le Professeur CLAUDE

Monsieur le Docteur TREMOLIERES

Monsieur le Professeur Agrégé OKINCZYC

Monsieur le Docteur LEVY-VALENSI

MM. les Docteurs BENARD ET GODLEWSKI

Introduction

Au cours de nos études médicales, que nous avons eu le bonheur de poursuivre sous la direction bienveillante de notre Maître le Professeur H. Roger, nous avons toujours été frappé par le caractère oscillatoire des processus physiologiques et pathologiques.

Arrivé au terme de ces études, nous nous sommes proposés de rechercher la nature et les causes de cette activité oscillatoire ; et de suivre son évolution.

Nous exposons, dans cette thèse, quelques faits personnels et quelques faits rapportés récemment par des biologistes.

Nous avançons également des hypothèses suggérées par ces faits et que des expériences, que nous poursuivons actuellement dans les laboratoires de nos Maîtres les Professeurs A. Broca et H. Claude, viendront confirmer ou infirmer.

I. - Nature des Réactions Réversibles

Le protoplasme vivant peut être étudié à deux points de vue différents :

1° Au point de vue dynamique : Etude du mouvement qui l'anime ;

2° Au point de vue structural : Etude de la forme qu'il revêt.

Pour connaître la nature des réactions réversibles, il faut étudier les variations que subissent d'un moment à l'autre les états dynamiques et structuraux de la cellule.

a). LES ETATS DYNAMIQUES DU PROTOPLASME

1° *Mouvement élémentaire et mouvements d'ensemble.*

Lorsqu'on examine au microscope un protoplasme vivant, on est frappé par l'intensité du mouvement dont il est le siège. Toutes les particules qui le constituent sont animées d'une vive agitation. La matière vivante apparaît à l'observateur comme un système vibratoire infiniment complexe.

L'état vibratoire de chaque élément constituant l'édifice protoplasmique porte le nom de mouvement brownien ; c'est un mouvement de trépidation dont la fréquence et l'amplitude varient d'un moment à l'autre et que nous appellerons mouvement élémentaire.

Mais chaque unité protoplasmique en mouvement ne peut être considérée isolément. Elle fait partie d'ensemble harmonique ayant des directives physiologiques déterminées. Il y a simultanément ou successivement dans la cellule des distributions de mouvement dans les sens différents ; des orientations différentes des unités matérielles en mouvement. A côté de l'état cinétique élémentaire, fondamental, il y a des états cinétiques complexes, différenciés. Et ces derniers sont parfois transitoires. Nous les appellerons mouvements d'ensemble ou mouvements complexes.

Chaque mouvement complexe est défini, non pas par ses propriétés physiques, mais par ses résultantes physiologiques.

Les trois principaux mouvements complexes sont les mouvements locomoteurs, sécrétoires et reproducteurs.

L'étude des variations d'intensité du mouvement locomoteur, nous permettra de dégager une notion dynamique sur la nature des réactions réversibles.

2° Les variations d'un mouvement d'ensemble : le mouvement locomoteur

Le mouvement locomoteur : mouvement de déplacement en masse d'un protoplasme déterminé, se manifeste sous trois aspects :

Mouvement amœboïde, vibratile, contractile.

Ces mouvements ont été étudiés par un grand nombre de biologistes chez quelques plantes, chez des bac-

téries et chez des protozoaires. Nombreuses sont les modalités que revêtent les mouvements d'ensemble suivant l'espèce étudiée ; mais toujours on est frappé des variations que subit dans le temps l'intensité du mouvement considéré.

Nos expériences personnelles sur les Infusoires Ciliés, nous ont montré qu'à l'état normal, alors même que toutes les causes de perturbation du milieu étaient réduites au minimum, l'activité ciliaire était soumise à de perpétuelles oscillations. Tantôt l'agitation de ces êtres allait en croissant, puis après avoir atteint un maximum, elle diminuait lentement jusqu'à un certain degré pour augmenter de nouveau, et ainsi de suite ; l'individu que nous étudions passant par des phases successives d'hyper et d'hypoactivité locomotrice. L'amplitude de ces oscillations variait également à chaque instant, mais elle était toujours faible.

Parfois, pourtant, nous constatons une augmentation notable de cette amplitude, mais le plus souvent alors, nous avons pu découvrir une cause perturbatrice extrinsèque qui avait agi malgré nous.

b). LES ETATS STRUCTURAUX DU PROTOPLASME VIVANT

1° *Les structures protoplasmiques.*

La structure protoplasmique peut être envisagée sous trois aspects :

Structure histologique ;

Structure physique ;

Structure chimique.

On ne peut avoir une notion précise sur l'état structural du protoplasme, sans une étude à la fois histophysique et histo-chimique. Il faut confronter les faits d'observation que l'analyse microscopique, physique et chimique nous dévoile ; car chacun d'eux permet, dans une certaine mesure de comprendre les autres. Tous concourent à la compréhension anatomique de la matière vivante et vont nous permettre de dégager une notion structurale sur la nature des réactions irréversibles.

2° *Les variations des structures protoplasmiques*

a). LES VARIATIONS DE LA STRUCTURE HISTOLOGIQUE.

Le protoplasme vivant à l'état normal n'a pas toujours la même structure histologique.

De même que les processus généraux de la nutrition entraînent dans l'organisme de constantes modifications dynamiques, de même ils entraînent de constantes modifications structurales.

Tantôt les figures qui se sont formées dans le protoplasme et qui caractérisent sa structure s'estompent et disparaissent. Les agrégats micellaires se disloquent et les particules libérées s'agitent dans le protoplasma amorphe : les histologistes ont appelé ce processus : phase de « dédifférentiation ».

Tantôt nous assistons à la réunion des éléments

dispersés, à leur fusion et la cellule reprend sa structure primitive. Le protoplasme est donc le siège de deux évolutions structurales de sens contraire : l'une d'elles est caractérisée par l'acheminement vers l'uniformité absolue, vers la symétrie parfaite ; nous l'appellerons : phase de dispersion ; l'autre est caractérisée par l'acheminement vers la dyssymétrie, c'est-à-dire vers des symétries réduites, la matière ne possédant plus, par exemple qu'un axe ou un plan de symétrie ; nous appellerons cette autre évolution : phase de condensation.

Or, dans chacune de ces phases, les micelles en mouvement peuvent parfois s'orienter autour de centres énergétiques appelés énergides, chargés de diriger le mouvement qui les caractérise dans un sens physiologique déterminé.

Ainsi se crée, au sein du protoplasme amorphe, des figures géométriques s'objectivant de plus en plus, des ergastoplasmes et des centres cellulaires, des appareils fonctionnels. Dans le paragraphe précédent, nous avons étudié les variations dynamiques de l'un de ces appareils : l'appareil locomoteur. Nous nous proposons ici, d'étudier les variations structurales des deux autres : l'appareil glandulaire et l'appareil nucléaire.

Cette étude va nous permettre d'analyser dans ses détails structuraux les phases successives de dispersion et de fusion.

VARIATIONS DE STRUCTURE DE L'APPAREIL GLANDULAIRE.

L'appareil glandulaire est en perpétuelle transformation. Voyons ce qui se passe par exemple au niveau d'une cellule intestinale, chez Bombinator.

CHAMPY (Archives d'Anatomie microscopique Tome XIII fasc. I).

a montré qu'à l'état de repos, il existait à l'apex de la cellule, un paquet de chondriocontes, c'est-à-dire de bâtonnets dûs à la fusion de nombreux grains. Sous l'influence de certaines substances comme les peptones, la cellule entre en activité et cette activité se traduit morphologiquement par les variations de forme que présente le chondriome au niveau de la région cellulaire comprise entre la zone sous-basale et la zone des gros grains de Nicolas ; il y a, à cet endroit, transformation des chondriocontes en chondriomites, c'est-à-dire en filaments formés de grains ; et des chondriomites en mitochondries, c'est-à-dire en granulations. Nous assistons là à un processus de dispersion.

Mais bientôt nous voyons de nouveau les chondriomites se reformer dans la cellule, puis des chondriocontes apparaître et le protoplasme revenir ainsi à la structure primitive. A la phase de dispersion, a fait suite une phase de fusion.

VARIATIONS DE STRUCTURE DE L'APPAREIL NUCLÉAIRE

L'appareil nucléaire est en perpétuelle transformation. Les constantes modifications structurales du noyau ont été mises en relief par Woodruff chez les

Paramécies. Cet auteur a constaté chez ces Protozoaires, une refonte périodique de l'appareil d'accroissement avec une phase de dédifférenciation caractérisée par un état amorphe du cytoplasme et la division de la chromatine — et une phase de différenciation caractérisée par un état figuré du cytoplasme et la conjugaison ou fusion chromatique. Mais ces modifications structurales deviennent par moment plus intenses. Une série de faits permet de classer les variations de structure de l'appareil nucléaire suivant leur degré d'intensité. Chez *Trichomastia lacertae*, on assiste au phénomène suivant : le noyau se divise, rejette un micronucléus, puis se reforme ; ce phénomène est semblable à celui décrit par Woodruff, mais ici la division a été poussée plus loin et par suite la conjugaison devient plus évidente. Voyons maintenant ce qui se passe chez *Bacillus butschlii* et *Bacillus sporonema* : le noyau se divise complètement et le protoplasme, lui aussi, commence à se diviser : deux individus tendent à se former, mais la séparation n'est qu'incomplète et l'on voit bientôt les deux moitiés se conjuguer. Enfin, si nous étudions certaines levures, nous constatons que le processus de division aboutit à deux individualités parfaites, mais, comme l'a montré Guillermond, chacune d'elles, après s'être séparées, se refusionnent : leur vie individuelle est éphémère. Il n'en est pas de même si nous nous élevons vers des protoplasmes plus complexes. Nous constatons alors que l'individualité s'affirme de plus en plus, que la phase de conjugaison a lieu entre des individus de plus en plus différents ; on voit peu à peu se développer la sexualité.

L'étude des processus mitotiques permet d'analyser dans ses détails les phases successives de dispersion et de fusion protoplasmique.

La mitose nous révèle trois séries de phénomènes essentiels : l'activité des centres kinétiques, des énergides ; les états amorphes et figurés du cytoplasme ; les clivages et reconstructions de la substance chromatique.

La mitose est constituée par des phases successives de dispersion et de fusion, d'une part de la substance plasmatique et d'autre part de la substance chromatique. La mise en activité de l'énergide déclenche une série d'oscillations à forte amplitude.

Etudions, par exemple, les transformations d'une cellule sexuelle de salamandra maculosa.

PRENANT : Traité d'Histologie Tome I Cytologie.

Suivons d'abord les transformations subies par la chromatine. Tout d'abord, « la masse chromatique augmente considérablement et se colore d'une manière beaucoup plus intense par les matières tinctoriales basiques, les grains chromatiques se soudent les uns aux autres et donnent naissance à un filament continu et pelotonné : « le spirème ». C'est une phase de fusion protoplasmique.

Puis nous assistons à un processus de dispersion. « Le spirème se divise transversalement en une série de segments désignés sous le nom de chromosomes, de segments nucléaires. La membrane nucléaire disparaît ensuite, et le contenu nucléaire se mélange avec le cytoplasme. A cette division transversale des chro-

mosomes succède un clivage longitudinal, qui détermine la genèse des batonnets jumeaux. » Ces batonnets sont très mobiles et viennent se placer à l'équateur du fuseau central. Enfin à cette phase de dispersion fait suite une phase de fusion. « Les anses jumelles se séparent et exécutent un mouvement ascensionnel vers les pôles. » Arrivées aux pôles, « elles perdent leur configuration régulière, s'enlacent les unes avec les autres, se fusionnent bout à bout et donnent naissance à deux figures pelotonnées ou spirèmes-filles, semblables au spirème de la cellule mère. »

Pendant ce temps le cytoplasme, lui aussi, subit une série de transformations : passant de l'état figuré à l'état amorphe, il présente des oscillations caractérisées par des phases de fusion et de dispersion du système astérien.

b) LES VARIATIONS DE LA STRUCTURE PHYSIQUE

La cellule vivante est considérée aujourd'hui, au point de vue physique comme « un complexe colloïdal dont toutes les parties influent, directement ou non les unes sur les autres ». Or l'analyse de cette structure physique a révélé à différents observateurs, et en particulier à Herlant et à Leblond, les perpétuels changements que présentait cet état colloïdal.

Le protoplasme est le siège de deux séries de processus physiques de sens contraire. Tantôt le colloïde

s'achemine vers l'état de sol et tantôt vers l'état de gel.

Ces faits ont été mis en lumière par LEBLOND dans sa communication à la Société de Biologie du mois de Novembre 1919 : il déclare :

« ...qu'hydrogels et hydrosols ne sont plus à opposer dans la cellule vivante, que ces deux aspects d'une même substance colloïdale ne constituent pas deux catégories génériques et exclusives, mais qu'ils sont bien plutôt des états transitoires et alternants du protoplasme, répondant chacun à des stades particuliers de l'évolution cellulaire. »

Et voici sur quels faits l'auteur s'appuie :

« Chez *Palmella miniata* et *Monostroma bullosum*, algues composées d'éléments unicellulaires morphologiquement identiques et d'égale valeur fonctionnelle, la structure du cytoplasme diffère suivant les régions du thalle : l'aspect le plus fréquent est celui d'un gel à travées homogènes affectant une des positions stellaires ; il présente quelques rares grains intravacuolaires immobiles. A cette forme alvéolaire s'oppose celle que l'on rencontre dans certains ilots cellulaires au niveau desquels toute texture cytoplasmique définie a disparu pour faire place à un sol dont les grains d'inégales dimensions sont animés de vifs mouvements browniens ; de nombreux intermédiaires rattachent ces deux stades extrêmes. Chez les conjuguées, le cytoplasme se présente habituellement dans les cellules végétales sous l'état d'un gel affectant la structure réticulaire des histologistes : à certains moments de l'évolution individuelle, les

trabécules protoplasmiques se résolvent en fines granulations browniennes et peu à peu toute la masse cytoplasmique se transforme en hydrosol. Nous avons pu constater que les grains du sol possèdent bien les modalités caractéristiques du mouvement brownien et en particulier vérifier son irrégularité, l'influence qu'exerce sur lui la grosseur des grains et la viscosité du solvant. Les grains peuvent présenter en outre certaines propriétés cinétiques surajoutées : mouvement de translation discontinu et mouvement de translation continu ou cycloïde. Enfin, chez *Achya* la même cellule peut offrir simultanément sur un espace assez réduit les différents aspects suivants : stades progressifs du passage du gel au sol.

1° Structure alvéolaire (au sens de Butschli) les plus grandes alvéoles ne dépassant pas 10 μ quelques rares grains immobiles.

2° Les alvéoles varient de 10 à 20 μ et le mouvement brownien commence à se manifester à leur intérieur.

3° Les alvéoles atteignent un diamètre égal à celui du diamètre transverse de la cellule (25 μ) et les corpuscules browniens sont fort nombreux.

4° L'espace cellulaire considéré a perdu tout aspect structural défini et ne présente plus qu'une partie amorphe fluide et une partie à grains mobiles intimement mélangées.

Nous voyons dans cet exemple les corpuscules browniens prendre peu à peu, aux dépens de la struc-

ture alvéolaire, une importance de plus en plus grande pour finalement s'y substituer complètement.

Mais c'est surtout l'étude physique du processus mitotique qui nous permettra d'analyser dans ses détails les phases alternatives de sol et de gel. .

CHAMBERS ROBERT. — L'aster en tant que phénomène de coagulation réversible (The cell aster. a reversible gelation phenomenon. Journ. exp. of Physiol XVIII 483-503).

La sphère est une région liquide sans granules, occupant le centre de l'aster et s'accroissant tant que l'aster n'est pas achevé. Ce liquide conflue vers la sphère, des autres points du cytoplasme et par des canaux constitués par les rayons de l'aster. Le cytoplasme entre les rayons est à l'état de gel, et c'est de là que résulte la rigidité de l'aster. Cet état de gel se continue progressivement avec l'état de sol du reste du cytoplasme au delà des confins de l'aster. Quand les rayons atteignent la périphérie, la totalité du protoplasme est rigide. Dans les figures de maturation, l'aster distal est relié à la périphérie par un gel continu avec celle-ci. Au cours de la division, le cytoplasme présente des alternatives de gel et de sol. Voici la série des phénomènes :

a) Quand l'aster est formé, la plus grande partie du cytoplasme est à l'état de gel.

b) Le cytoplasme revient à l'état de sol et les rayons de la sphère disparaissent, tandis que le liquide de la sphère se collecte aux deux pôles.

c) La réapparition des radiations aux deux pôles,

au stade amphi aster, s'accompagne d'un retour du cytoplasme à l'état de gel.

d) A l'équateur du fuseau réapparaît l'état de sol par suite de quoi le fuseau se divise, un sillon se forme le long de l'équateur de la cellule et la division s'achève.

D'une manière générale, le passage de l'état de gel à l'état de sol prend naissance à l'équateur et se propage à partir de cette région, tandis que le passage du sol au gel commence autour de la sphère et s'étend vers la périphérie.

L'étude de la structure physique du protoplasme vivant met donc en évidence une réversibilité alternative entre deux états physiques.

c) LES VARIATIONS DES STRUCTURES CHIMIQUES

Les recherches qui ont été entreprises depuis quelques années sur les variations des structures chimiques du protoplasme vivant sont très suggestives. Tous les auteurs déclarent que dans tout protoplasme, on rencontre certains éléments chimiques, toujours les mêmes, mais que la proportion de chacun d'eux est différente d'un moment à l'autre. C'est cette proportion bien définie qui a été appelée par André Mayer et Georges Schaeffer une constante cellulaire.

Ces auteurs ont montré en effet que le rapport entre les différents éléments n'est pas immuable. C'est

ainsi que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}}$ subit de constantes variations.

Et ils écrivent à ce sujet (Journ. physiol et pathol. gén 1914).

« A l'état normal, physiologique, les proportions des éléments étudiés jusqu'ici par nous varient peu ; leurs oscillations sont de faible amplitude. Mais ne peuvent-elles pas s'exagérer dans certains cas ? L'équilibre protoplasmique comporte-t-il des écarts minimes, ou au contraire peut-il encore être réalisé pour des variations étendues des constituants ? S'il en est ainsi, pour quelle amplitude des variations sont-elles encore réversibles ? Pour quelles oscillations sont-elles irréversibles (cas pathologiques) ? Et quelles sont celles qui sont incompatibles avec la vie ? » Tel est l'important problème de Biologie que ces auteurs se sont proposés de résoudre et les travaux qu'ils ont entrepris sur la composition des tissus en lipoides et en eau mettent en évidence une réversibilité alternative entre deux états chimiques.

c) NATURE DES REACTIONS REVERSIBLES

Les faits d'observation que nous venons de rapporter ont été choisis parmi les travaux récents, d'une part à cause du nom de leurs auteurs, et d'autre part parce que chacun d'eux nous est apparu comme un bon exemple pour démontrer le caractère oscillatoire des processus dynamiques et structuraux.

Nous nous proposons de rapprocher ces différents faits et de dégager de cette synthèse une description d'ensemble sur la nature des réactions réversibles.

Le protoplasme vivant peut être envisagé au point de vue histologique comme un complexe micellaire constitué essentiellement de deux parties, l'une amorphe et l'autre figurée. Cette structure micellaire varie d'un moment à l'autre. Tantôt il se produit une désagrégation des éléments constitutifs et l'édifice protoplasmique se défait, et tantôt c'est un processus de sens contraire qui a lieu et l'édifice protoplasmique se refait. Mais les processus de dispersion et de fusion micellaire ne sont pas semblables les uns aux autres : parfois ils sont désordonnés et parfois ordonnés, suivant que l'on considère un morphoplasme banal ou spécifique. Dans le premier cas, les structures réticulaires ou spumeuses se transforment en une multitude de petites granulations animées d'un mouvement intense, mais qui se fait dans n'importe quelle direction.

Dans le second cas, au contraire, les particules matérielles libérées s'orientent dans des directions particulières en vue d'une réalisation physiologique déterminée.

Ces directions, nous les avons étudiées dans les appareils glandulaire et nucléaire. Or, dans chacun de ces systèmes fonctionnels, nous avons assisté aux mêmes processus fondamentaux : phase de dispersion caractérisée dans la mitose par les étapes successives du cordon, de la formation des chromosomes,

de l'émigration des chromosomes à l'équateur et enfin du dédoublement des chromosomes ; et dans l'acte glandulaire par les étapes de chondriocotes, chondriomites et enfin de mitochondries. Chromosomes dédoublés et mitochondries sont deux aspects du protoplasme fonctionnel marquant l'apogée de la phase de dispersion chromatique. Quant à la phase de fusion, elle est caractérisée, dans la mitose, par l'émigration polaire, la fusion des chromosomes, et la formation du cordon et dans l'acte glandulaire par la formation des chondriomites, puis des chondriocotes. Cordon nucléaire et chondriocotes marquent l'apogée de la phase de fusion chromatique.

Le protoplasme vivant peut être également envisagé au point de vue physique comme un complexe colloïdal constitué essentiellement de deux parties : l'une est à l'état de sol et l'autre à l'état de gel. Cette structure physique varie aussi d'un moment à l'autre. Tantôt tout le cytoplasme passe à l'état de sol et tantôt l'état de gel réapparaît. Or les études de Leblond nous montrent que la courbe physique est superposable à la courbe histologique. Durant la phase de dispersion cytoplasmique la cellule passe à l'état de sol ; durant la phase de fusion cytoplasmique, c'est le processus inverse qui a lieu.

Enfin le protoplasme vivant peut être considéré comme un édifice chimique infiniment compliqué. Cet édifice subit de perpétuelles variations : la proportion de ses éléments varie d'un moment à l'autre. Or, pouvons-nous rapprocher la courbe chimique des

courbes précédentes ! Les études sur la perméabilité cellulaire vont nous permettre d'avancer une hypothèse que l'histochimie pourra peut-être vérifier. Herlant, en 1918, a rapporté à la Société de Biologie ses travaux sur les variations cycliques de la perméabilité chez l'œuf activé. Le 5 mars 1921, Serge Tchahoutine, au sujet des changements de la perméabilité de l'œuf d'Oursin, dit qu'aussitôt après l'activation, il y a une augmentation de la perméabilité. Une demi-heure après : apparition du fuseau caryocinétique, la perméabilité diminue dans ce stade, il y a dans le cytoplasme une forte tension centripète due au passage à l'état de gel et se manifestant également par la formation des asters. Une heure après : apparition du sillon équatorial et la perméabilité revient. Mais comment expliquer ces variations de la perméabilité ? Parmi les différentes hypothèses qui ont été proposées, nous pensons avec Etienne Rabaud que celle de Mayer et Schaeffer est la plus satisfaisante, car « elle rend compte des phénomènes essentiels d'une manière cohérente et logique sans faire appel à des hypothèses secondaires destinées à appuyer l'hypothèse principale ».

RBAUD dans ses *Eléments de Biologie Générale*.

Mayer et Schaeffer font remarquer que l'existence d'une membrane d'enveloppe autour du sarcode n'est pas certaine. Du moins ce que les histologistes décrivent sous ce nom n'est que la couche la plus superficielle du sarcode, modifiée dans son apparence phy-

sique par la tension superficielle, mais ne différant pas, quant à sa composition chimique, du reste de la masse sarcodique. Cette couche limitante ne saurait donc posséder, au point de vue du mouvement de l'eau, aucune propriété spéciale : la cellule entière doit nécessairement participer au processus, puisque les mêmes constituants existent aussi bien à sa surface que dans sa profondeur... En ce qui concerne les mouvements d'eau, les lipoides sont les constituants les plus importants. Loin d'être exclusivement concentrés à la surface, suivant l'hypothèse d'Overton, ces lipoides sont répartis dans l'ensemble de la cellule au même titre et de la même manière que tous les autres constituants. Considérés séparément, tous les lipoides ne se mélangent point à l'eau ; mais la présence de l'un d'eux, la cholestérine, les rend miscibles, et leur miscibilité augmente comme celle des graisses, avec la quantité de cholestérine qu'ils renferment. La cellule contiendra, par suite, autant d'eau que le comportera sa teneur en lipoides. Il n'y a donc pas lieu d'envisager une différence de concentration de deux liquides situés de part et d'autre d'une membrane, mais bien plutôt le degré d'imbibition possible de la cellule en fonction des lipoides qu'elle renferme. A la pression osmotique, Mayer et Schaeffer opposent la pression d'imbibition. Dès lors s'explique la présence de l'eau dans la cellule et les variations de la quantité d'eau. La substance de la cellule se renouvelant, en effet, d'une manière incessante, la proportion relative des lipoides subit des oscillations corrélées.

latives. Il se produit un va et vient constant, la diminution des lipoïdes provoquant la sortie d'une certaine quantité d'eau, et leur augmentation l'entrée d'une quantité correspondante.

Et cette série de faits nous a conduit à nous demander si chaque territoire protoplasmique que dirige une énergide n'est pas le siège constant de deux processus de sens contraire : processus de dispersion et processus d'agréation caractérisé, le premier par l'acheminement histologique vers l'état amorphe, l'acheminement physique vers l'état de sol, l'acheminement chimique vers un excès de lipoïdes ; et le second par le retour histologique à l'état figuré, le retour physique à l'état de gel, le retour chimique à une pénurie de lipoïdes.

Chaque territoire protoplasmique est donc en perpétuel travail. Mais les oscillations qui caractérisent ce travail sont parfois à peine ébauchées et l'on parle de repos physiologique ; parfois, au contraire, leur amplitude est grande, c'est alors la période d'activation physiologique du système considéré.

Mais tous les systèmes fonctionnels d'une cellule n'entrent pas en activité au même moment. Le travail cellulaire est dirigé d'un instant à l'autre dans des voies différentes : tantôt c'est l'activation des processus de régénération et tantôt c'est l'activation des processus locomoteurs ou sécrétoires. Et jamais, il n'y a cessation du travail ; jamais l'organisme vivant considéré dans son ensemble ne se repose. Observons en effet un être vivant évoluant dans des

conditions normales, un infusoire cilié s'agitant dans une goutte d'eau. Cet organisme est animé d'un mouvement intense de locomotion, il absorbe les particules qui l'entourent, les digère et excrète les résidus de cette digestion. Son exoplasme est en pleine période d'activité. Mais poursuivons l'examen de cet organisme : à un certain moment, un changement se produit. L'agitation de l'infusoire diminue, ses aptitudes digestives diminuent aussi, toutes les manifestations extérieures de la vie cellulaire semblent s'évanouir peu à peu, et devant cette hypoactivité croissante, on parle de repos de l'organisme. Mais examinons ce qui se passe pendant ce temps au sein même de celui-ci. Le noyau, jusque là inerte, entre en activité : l'endoplasme se désagrège, se différencie, le mouvement brownien apparaît et son intensité va croissant, l'état de sol se précise de plus en plus, la chromatine subit un processus de clivage et se divise.

Donc, il y a en même temps dans la cellule une hypo et une hyperactivité : il y a un déplacement de l'énergie cellulaire, un balancement entre les travaux internes de remaniement protoplasmique et les travaux extérieurs qui mettent la cellule en relation avec l'ambiance. Toutes les fois qu'une partie de l'organisme se transforme, les activités de l'autre partie sont momentanément plus ou moins suspendues.

En résumé, nous dirons que ce qui caractérise un être vivant, c'est la réversibilité des phénomènes biologiques qui se déroulent au sein de ses protoplasmes.

Sans cesse chaque partie de l'organisme présente

des états succesifs d'activité et de repos caractérisés, chacun d'eux, par l'amplitude des oscillations dont chacune comprend une période de dispersion et une période de fusion protoplasmique.

Mais nous dirons également qu'il n'y a pas concordance de phase entre les différentes parties de cet organisme : tel élément cellulaire se repose alors que tel autre entre en activité. Il y a dans la cellule vivante des équipes de travailleurs qui se remplacent.

II. - Causes des réactions réversibles

Nous nous proposons dans ce chapitre de rechercher les causes qui déclenchent dans le protoplasme vivant une redistribution de sa matière et de son mouvement, tout en provoquant en lui une suspension momentanée des activités physiologiques extérieures.

Deux hypothèses peuvent être suggérées : Ou bien ce phénomène est lié à quelque facteur interne, il y a alors prédétermination ; ou bien il est dû à quelque facteur externe, il y a alors détermination.

Avant d'accepter l'une ou l'autre de ces hypothèses, examinons les travaux se rapportant au déterminisme de la conjugaison, celle-ci étant, comme nous l'avons vu, une des modalités du phénomène.

Ces travaux peuvent être groupés sous deux chefs :

D'une part ceux de Maupas sur l'espèce *Stylonicchia*, d'où il se dégage l'idée qu'un organisme qui se divise sans se conjuguer, s'achemine fatalement vers la sénescence, et surtout ceux de Jennings et Calkins, qui semblent démontrer que toute multiplication agame doit faire place au bout d'un temps à une multiplication sexuée. Ces auteurs, sans intervenir expérimentalement, avaient tâché de prolonger la scissiparité des infusoires qu'ils étudiaient, mais ils n'avaient pu empêcher l'apparition des phénomènes de conjugaison. Ils en avaient conclu à l'alternance des

générations, attribuant à l'influence du milieu un rôle secondaire dans cette alternance.

D'autre part, nous devons examiner les travaux de Woodruff et ceux de Baitsell et Collin, et Metalnikoff. Woodruff de 1907 à 1914 obtient 4.500 générations de Paramécies nées par division simple, sans observer aucun phénomène de sénescence, ni aucune apparition de conjugaison. Ces expériences sont reprises par Metalnikoff qui poursuit les études des générations d'infusoires de 1909 à 1917 et obtient les mêmes résultats. Enfin Baitsell et Collin arrivent à déterminer à volonté la conjugaison d'infusoires, le premier en plaçant les organismes dans des milieux de culture différents, le second en modifiant brusquement le milieu. Ces biologistes concluent que l'évolution des organismes est déterminée par des influences externes.

Confrontant ces deux séries d'expériences, il nous a paru que la seconde avait été conduite avec une rigueur scientifique bien plus grande. Nous nous sommes ralliés à l'hypothèse de la détermination. Nous avons considéré l'être et le milieu ambiant comme un tout indivisible, et nous avons pensé que les modifications que subissait l'être dépendaient d'un déséquilibre survenu entre lui et son milieu, ou, pour employer le langage géométrique, d'une dissymétrie entre la cellule et son ambiance. Et nous avons pensé que l'agent de cette dissymétrie devait être recherché dans le milieu.

Nous nous sommes alors proposés d'adapter cette idée aux faits par la vérification expérimentale.

Choix de la méthode expérimentale

Pour distinguer les coïncidences constantes des coïncidences passagères et découvrir parmi les premières les connexions nécessaires, les relations déterminantes, nous avons eu recours le plus souvent, parmi les diverses méthodes de groupement des expériences qui résultent du principe de causalité, à celle des variations concomittantes. Elle contient, en effet, la forme la plus générale du procédé d'investigation scientifique.

Choix du réactif biologique

Pour pouvoir, d'une part, observer les activités physiologiques dans toute leur ampleur, et, d'autre part, établir des relations précises entre le milieu et l'être nous avons cru qu'il était nécessaire d'avoir un réactif biologique satisfaisant aux conditions suivantes :

Tout d'abord, un minimum de complexité, car seul un organisme simple est capable de nous dévoiler sinon toutes les réactions qui relient l'action initiale à l'effet terminal, du moins le plus grand nombre d'entre elles. Dès qu'on s'élève tant soit peu dans l'échelle des êtres organisés, leur organisation même rend l'expérimentation difficile et les résultats douteux. Les phénomènes intermédiaires, entre l'acte primitif et l'acte final, sont si nombreux que la plupart nous échappent ; nous sommes au milieu d'inconnues. Et ces inconnues augmentent à mesure que s'accroît la complexité statique et dynamique des organismes vi-

vants pour devenir innombrables lorsqu'on atteint les vertébrés supérieurs et l'homme en particulier. C'est pourquoi l'étude de la physiologie humaine, séduisante parce qu'elle est un aliment pour nos tendances egocentriques est dangereuse, si prématurée. Devant un phénomène ayant pour siège l'organisme humain, il est nécessaire, si on se propose de dégager un rapport de causalité, d'avoir tout d'abord étudié ce phénomène chez les organismes inférieurs les plus simples en organisation.

Le réactif vital doit être adapté à un milieu simple : c'est la seconde condition expérimentale qu'il doit remplir. Tout réactif biologique habitué à vivre dans un milieu complexe est un mauvais réactif pour notre étude. Car, si le milieu est complexe, comme par exemple le sang dans lequel vivent les globules blancs, il est impossible de reproduire in-vitro un milieu identique : on ne peut constituer que des milieux artificiels plus ou moins rapprochés du milieu naturel : le globule blanc s'y trouvera mal à son aise et nous expérimenterons sur un organisme malade. On pourrait obvier à cet inconvénient en faisant usage du milieu naturel lui-même ; mais de par sa complexité, ce milieu en dehors de l'organisme qui en est porteur, est trop facilement décomposable. Il ne suffit donc pas pour expérimenter dans les meilleures conditions, d'avoir un réactif simple, il faut également que le milieu qui lui est le plus favorable soit relativement simple afin qu'on puisse le connaître le plus exactement possible, le reproduire fidèlement et le main-

tenir dans le même état durant toute la durée des expériences.

Le réactif vital doit avoir également une certaine souplesse. Il doit, d'une part, ne pas être trop sensible aux variations que l'expérimentateur peut faire subir au milieu, présenter en un mot un minimum de fragilité cellulaire ; et d'autre part ressentir ces variations et s'habituer aux conditions nouvelles qu'on lui offre. Il faut donc faire usage d'un réactif possédant un maximum de pouvoir d'adaptation.

Le réactif vital doit être aussi, à notre avis, un organisme complet, une individualité biologique se suffisant à elle-même et trouvant en elle-même ce qui est nécessaire à l'accomplissement de toutes les fonctions essentielles de la vie.

Enfin, il est bon, croyons-nous, que cet organisme extériorise anatomiquement et physiologiquement le plus grand nombre de ses fonctions vitales et que certaines de ces extériorisations soient non seulement facilement observables, mais également mesurables, afin de pouvoir à la fois suivre les modifications structurales de l'être et noter les variations de grandeur de son activité fonctionnelle.

De tous les êtres vivants, l'Infusoire cilié est, à notre avis, l'un des organismes les plus aptes à remplir nos conditions expérimentales. C'est à la fois un organisme simple, une seule cellule constituant tout son être et un organisme vivant dans un milieu relativement simple. C'est aussi un organisme complet se suffisant à lui-même : il assimile lui-même les matériaux exo-

plasmiques, par lui-même il assure le mouvement à son protoplasme. Il n'est donc nullement spécialisé dans son ensemble. C'est en outre un organisme différencié dans ses parties : un grand nombre de processus vitaux s'objectivant dans cette cellule. Enfin, certaines de ces objectivations sont facilement observables et mesurables.

A). — LES VARIATIONS DU MILIEU ET LES VARIATIONS DYNAMIQUES ET STRUCTURALES DE LA CELLULE

1° Variations du milieu et variations dynamiques.

Les variations dynamiques dont la cellule est le siège et qui ont fait l'un des sujets d'étude du chapitre I, sont elles dues à des variations du milieu ?

Pour résoudre ce problème, nous avons isolé dans un cristalliseur un Infusoire cilié déterminé : *Paramecium caudatum* et nous l'avons placé dans un milieu de culture approprié, situé dans une chambre humide, où la température et la pression de vapeur restaient sensiblement constantes. Pour empêcher toute carence alimentaire et toute accumulation de produits de déchets, nous renouvelions tous les jours le milieu nutritif.

Les variations du milieu étaient produites par les radiations ultra-violettes. Nous avons pris un faisceau complexe, mais toujours le même, et nous avons

fait varier son intensité en commençant par des intensités faibles et en allant en augmentant.

Parmi les variations des activités fonctionnelles de la cellule, nous avons choisi les variations de l'activité locomotrice, car cette activité nous a paru celle qui se prêtait le mieux aux exigences de l'observation microscopique.

Les résultats que nous avons obtenu peuvent se grouper en deux séries :

a) VARIATIONS FAIBLES DU MILIEU

soit : Intensité radiante : 100.

l'intensité fournie par une lampe en quartz à ailettes

Volts : 40.

M. Ampère : 2,2.

Distance : 1 centimètre.

Durée d'irradiation : 60 secondes.

avec

$I r = 1$ à 10.

Dans ces conditions expérimentales, l'activité locomotrice de l'Infusoire cilié commence par croître : le mouvement ciliaire est plus intense et l'on voit l'organisme se transporter rapidement d'un endroit vers un autre. Puis, peu à peu, l'activité décroît et, pour certains individus, cette activité finit même par s'arrêter.

Enfin, au bout d'un certain temps, on voit de nouveau l'activité locomotrice reprendre son régime normal.

Ce qui nous a paru essentiel dans ces différentes

réactions, ce sont ces phases successives d'hyperactivité, d'hypoactivité puis de retour à l'activité normale.

b). VARIATIONS FORTES DU MILIEU

avec

$I r = 50 - 100$.

Dans ces conditions expérimentales, l'activité locomotrice de l'Infusoire cilié disparaît rapidement pour ne plus réapparaître. Ce qui nous a frappé ici, c'est cette disparition définitive de la fonction.

c) CONCLUSIONS

En nous basant sur ces faits, nous dirons :

a) Les variations de l'activité physiologique sont liées à des variations du milieu ;

b) Suivant la grandeur des variations du milieu, il se produit dans la cellule deux séries de processus dynamiques différents :

ou bien l'arrêt momentané du mouvement ;

ou bien la suppression définitive du mouvement.

2° *Variations du milieu et variations structurales.*

Nous venons de voir que les variations dynamiques, dont la cellule est le siège, sont dues à des variations du milieu.

En est-il de même des variations structurales ??

Nous avons entrepris une série d'expériences pour

résoudre ce problème. Nous avons toujours employé les rayons ultra-violetes comme agents des variations du milieu et l'Infusoire cilié comme réactif biologique. Mais nos expériences ne sont pas encore assez nombreuses pour nous permettre de conclure ; toutefois, nous pouvons dire qu'elles semblent, jusqu'à présent, confirmer celles de Bayliss.

Cet expérimentateur s'est servi de l'excitant électrique. Avec un courant assez faible et appliqué pendant peu de temps, il a obtenu la cessation presque instantanée du mouvement brownien ; le protoplasme qui était à l'état de sol, est passé momentanément à l'état de gel, pour revenir ensuite à l'état de sol lorsque l'excitant a cessé d'agir.

Avec un courant beaucoup plus fort, il a obtenu des phénomènes différents. L'état de sol du protoplasme a fait place à un état de gel permanent. La cause ayant cessé, l'état de sol n'est plus revenu que lors de la désintégration ; mais à ce moment, l'apparition du mouvement brownien était liée, sans doute, au processus d'autolyse.

En nous basant sur les faits rapportés par Bayliss, n'avons-nous pas le droit de dire :

a) Les variations de structure sont liées à des variations du milieu ;

b) Suivant la grandeur des variations du milieu, il se produit dans la cellule deux séries de processus structuraux différents :

ou bien le passage momentané à l'état de gel ;

ou bien l'apparition d'un état de gel permanent.

B). — REACTIONS REVERSIBLES ET REACTIONS IRREVERSIBLES

Dans l'étude que nous venons de faire, nous n'avons envisagé que la grandeur de la réaction biologique. Dirigé par l'idée d'Henri Sainte-Claire Deville sur la marche plus ou moins rapide d'une réaction chimique suivant l'état du milieu extérieur, nous allons maintenant envisager la vitesse de la réaction biologique.

Etude de la vitesse des variations de l'activité locomotrice

Par vitesse des variations de l'activité locomotrice, nous entendons le rapport qui existe entre le chiffre qui mesure la grandeur de cette variation et celui qui mesure la durée nécessaire pour que cette variation se produise.

Nous avons fait choix du même excitant que celui employé au paragraphe précédent : les rayons ultraviolets et des mêmes intensités.

Nous avons excité l'Infusoire cilié avec des rayons d'intensité progressivement croissante et pour chaque intensité I, nous avons mesuré la vitesse V de la variation de l'activité locomotrice.

Nous avons ensuite recherché s'il existait un rapport entre la progression des intensités et la progression des Vitesses, :

Soit I^r l'intensité de l'excitant provoquant une vitesse V
 et I^r » » » » » V^r

Soit $I' > I$ $V' - V$

nous aurons : $\frac{V' - V}{I' - I} =$ Progression de vitesse par
 unité d'accroiss. d'intensité

Cette recherche nous a conduit à avancer une idée explicative sur les deux séries de réactions dont l'organisme cilié peut devenir le siège lorsqu'il est atteint par un agent extérieur.

Nous avons, en effet, constaté que pour certaines intensités de l'agent extérieur (intensités faibles) il était impossible de dégager une loi sur la progression de la vitesse des variations en rapport avec l'accroissement d'intensité — que pour certaines autres intensités au contraire (intensités fortes) la vitesse des variations augmentait d'une grandeur déterminée par unité d'accroissement d'intensité de l'excitant.

Parmi les expériences que nous avons faites, nous rapporterons ici quelques-unes de celles qui nous ont permis de dégager la notion d'accélération de la vitesse des réactions biologiques.

Dans les expériences qui suivent, nous avons établi

$$I^r = 100$$

l'intensité fournie par une lampe en quartz à ailettes

$$V = 40$$

$$\text{Distance} = 1 \frac{c}{m}$$

$$M A = 2,2$$

Grandeur des variations de l'activité locomotrice = le passage de l'activité locomotrice normale à la suppression de cette activité.

Ici nous avons pris arbitrairement : activité locomotrice normale (produit de la fréquence du mouvement cliiaire par son amplitude) = 500.

radiantes	Temps nécessaire pour que l'activité locomotrice tombe à 0 (en secondes)	Vitesse de variations
8	900	$\frac{500}{900} = 0,55$
10	600	$\frac{500}{600} = 0,83$
15	300	$\frac{500}{300} = 1,66$
25	225	$\frac{500}{225} = 2,22$
45	125	$\frac{500}{125} = 4$
100	55	$\frac{500}{55} = 9,99$

$$\frac{V' - V}{I' - I} = 0,10 \text{ moyenne}$$

La vitesse des variations de l'activité locomotrice

a augmenté dans ce cas de 0,10 en moyenne par unité d'accroissement de l'intensité radiante.

Pour vérifier cette notion d'accélération, nous avons eu recours à des excitants chimiques.

*Rapport entre la progression du poids
et la progression des vitesses*

IODE.

Poids de la substance	Temps nécessaire pour que l'activité locomotrice tombe à 0	Vitesse des variations
0,010 0/00	600	$\frac{500}{600} = 0,83$
0,011	180	$\frac{500}{180} = 2,77$
0,012	118	$\frac{500}{118} = 3,99$
0,014	80	$\frac{500}{80} = 6,25$
0,016	60	$\frac{500}{60} = 8,33$
0,018	53	$\frac{500}{53} = 9,43$

$$0,020 \quad 45 \quad \frac{500}{45} = 11,11$$

$$0,024 \quad 30 \quad \frac{500}{30} = 16,66$$

$$\frac{V' - V}{P - I} = 1 \text{ moyenne} \quad 0,001 \text{ 0/00}$$

Nous avons pris pour unité :

La vitesse des variations de l'activité locomotrice a augmenté dans ce cas de 1 en moyenne par unité d'accroissement du poids de l'iode.

AMMONIAQUE.

Poids	Temps	Vitesse
0,025 0/00	600	$\frac{500}{600} = 0,83$
0,028	240	$\frac{500}{240} = 2,12$
0,032	105	$\frac{500}{105} = 4,75$
0,036	75	$\frac{500}{75} = 6,66$
0,040	50	$\frac{500}{50} = 10$
0,045	42	$\frac{500}{42} = 11,9$

$$\frac{V' - V}{I' - I} = 0,5 \text{ moyenne}$$

La vitesse des variations de l'activité locomotrice a augmenté de 0,5 en moyenne par unité d'accroissement du poids de l'ammoniaque.

Rapport entre la progression de la concentration moléculaire et la progression des vitesses

CHLORURE DE SODIUM.

Concentrations moléculaires	Temps	Vitesse
0,32	330	$\frac{500}{330} = 1,51$
0,34	180	$\frac{500}{180} = 2,77$
0,38	110	$\frac{500}{110} = 4,44$
0,42	70	$\frac{500}{70} = 7,14$
0,46	55	$\frac{500}{55} = 9,99$

$$\frac{V' - V}{I' - I} = 0,5$$

URÉE.

Concentrations moléculaires	Temps	Vitesse
0,30	600	$\frac{500}{600} = 0,83$
0,33	210	$\frac{500}{210} = 2,38$
0,35	160	$\frac{500}{160} = 3,12$
0,41	75	$\frac{500}{75} = 6,66$
0,52	40	$\frac{500}{40} = 12,5$

$$\frac{V' - V}{V' - I} = 0,5$$

Si nous comparons les expériences que nous venons de rapporter à celles du paragraphe précédent, nous constatons que toutes les fois que l'activité locomotrice s'arrête momentanément pour reprendre ensuite, que l'état de gel est passager — il nous est impossible de dégager une loi reliant les phénomènes observés. Toutes les fois, au contraire, que la suspension du mouvement est définitive, et que l'état de gel devient perma-

ment, il est possible d'établir un rapport entre les variations de doses de l'excitant et la vitesse des processus réactionnels de l'organisme excité.

Nous sommes donc conduits à conclure que la cellule est le siège de deux séries de réactions bien différentes. Les unes sont des réactions réversibles : le centre de la cellule passe de l'état de gel à l'état de sol et l'activité des appareils de relation est momentanément suspendue. Ce sont des réactions d'une complexité très grande et il serait croyons-nous dangereux, dans l'état actuel de nos connaissances, de juger encore comme à l'époque de Fechner et Weber et de prétendre découvrir les lois qui les régissent.

Les autres, au contraire, sont des réactions irréversibles : elles sont beaucoup moins complexes et régies par des lois relativement simples.

L'existence de ces deux séries de réactions cellulaires : réactions réversibles et réactions irréversibles, existence que confirme, croyons-nous, les faits d'observation et d'expérimentation que nous avons rapportés, nous est apparue comme une base biologique solide pour une définition précise des états pathologiques et des actions pathogènes. De plus, elle nous permet de tenter une classification rationnelle des agents toxiques.

Toute réaction réversible est une réaction physiologique quelque soit sa grandeur.

Toute réaction irréversible est une réaction pathologique, un acheminement vers la mort.

Toute action susceptible de déclencher une réaction

réversible, est une action physiologique : l'agent causal de cette réaction est dit excitant.

Toute action susceptible de déclencher une réaction irréversible est une action pathogène : l'agent causal de cette réaction est dit toxique.

Pour une cellule déterminée, tout agent physique ou chimique peut être soit un excitant, soit un toxique.

D'une part : suivant la dose de cet agent ; suivant que cette dose est réalisée progressivement ou brusquement ; suivant que l'agent agit à cette dose d'une façon continue ou par impulsion courte ;

Et, d'autre part, suivant le stade évolutif de la cellule et son état physiologique ou pathologique antérieur.

Pour tout agent physique ou chimique on peut déterminer un seuil de toxicité.

Enfin, pour la même cellule, on peut classer les agents toxiques suivant la dose nécessaire pour provoquer la même vitesse des variations de l'activité cellulaire. Cette classification varie pour des cellules différentes et elle varie d'autant plus que les milieux normaux de ces cellules sont plus différents.

Telles sont les conclusions auxquelles nous a conduit l'étude des réactions réversibles et des réactions irréversibles. Ces conclusions s'éloignent un peu du sujet de notre thèse et c'est pourquoi nous ne rapporterons pas ici les expériences sur lesquelles elles s'appuient ; elles feront le sujet d'un autre travail. Nous tenons toutefois à signaler certaines d'entre elles car, selon nous, elles confirment la légitimité biologique

de notre concept de vitesse de variation d'une activité cellulaire.

Expérimentant sur des solutions de sels alcalins et alcalino-terreux, nous avons recherché quel était pour chacun d'eux la concentration moléculaire nécessaire pour obtenir la même vitesse de variation de l'activité locomotrice de l'Infusoire cilié et nous avons obtenu les résultats suivants :

Concentration moléculaire.

Na Cl	0,380	V = 5,21
K Cl	0,380	V = 5
CH ³ Co ^o Na	0,380	V = 4,83
So ₄ Na ²	0,380	V = 4,91
Po ₄ Na ² H	0,380	V = 5,11
Ca Cl ²	0,380	V = 5
Ba Cl ²	0,380	V = 4,70

Dans les expériences actuelles, nous avons trouvé : vitesse était en rapport avec la progression de la concentration moléculaire et non du poids.

Pour les expériences actuelles, nous avons trouvé :

Urée	0,380	V = 5,12
------	-------	----------

donc les solutions d'urée doivent être assimilées aux solutions des sels alcalins et alcalino-terreux.

C).— L'EQUILIBRE BIOLOGIQUE ET LES REACTIONS REVERSIBLES

Dans la première partie de ce travail, nous avons montré que le protoplasme vivant est dans un perpétuel état de transformation ; et dans la seconde partie, nous avons cru découvrir dans les variations incessantes du milieu, la cause de ces transformations.

Synthétisant les données de l'expérience, nous nous proposons maintenant d'avancer une idée explicative des réactions réversibles.

L'être vivant et son milieu nous sont apparus comme un ensemble harmonique et indivisible, comme un tout biocosmique défini par la nature des interactions physico-chimiques de chacune de ses parties. Toute perturbation survenue dans le milieu doit rompre l'équilibre préexistant. Or, cette rupture d'équilibre va avoir des répercussions profondes sur chacun des éléments de l'ensemble considéré et particulièrement sur l'élément animé. Celui-ci, constitué essentiellement par des complexes colloïdaux composés de micelles en suspension dans un milieu intermicellaire et définis par la nature des interactions physico-chimiques qui se sont établis contre les micelles et le milieu, doit tout à la fois subir le contre-coup du déséquilibre précédent et contribuer à l'expression de ce déséquilibre. C'est qu'en effet, le déséquilibre bio-cosmique commence au moment des perturbations survenues parmi les éléments constitutifs du milieu ambiant ; pour s'exagérer ensuite, lors de l'apparition des perturba-

tions survenues au sein de la cellule. Or, l'agent de l'harmonie intra-cellulaire, l'élément qui dirige les actions réciproques entre le granule et le milieu inter-granulaire étant la couche périgranulaire, c'est en dernière analyse par les variations de l'état de celle-ci que nous pouvons expliquer la série des réactions biologiques réversibles qui se déroulent au sein d'une cellule vivante attaquée par un agent physique ou chimique.

Dès qu'une cause perturbatrice quelconque apparaît dans le milieu ambiant, la cellule subit des modifications structurales et dynamiques dans sa zone périphérique. Les complexes colloïdaux de l'exoplasme subissent un processus d'électrisation dû à l'augmentation de l'épaisseur et de la charge électrique de la couche périgranulaire. Ce processus se traduit par une dislocation des granules colloïdaux ; ceux-ci diminuent de volume et la surface de contact augmente ; chacun d'eux est animé d'un mouvement brownien intense, chacun d'eux devient le siège d'une grande activité métabolique, d'où hyperactivité fonctionnelle (hyperactivité de l'appareil locomoteur).

Ce processus de dislocation protoplasmique va se propager de dehors en dedans et gagner peu à peu les régions centrales de la cellule. Sur son passage les complexes colloïdaux se désagrègent, les colloïdes passent de l'état de gel à l'état de sol. Chaque système tourbillonnaire devient indépendant, les influences réciproques s'évanouissent (hyperactivité de l'appareil de reproduction).

Mais d'après la loi de l'action et de la réaction, qui veut que lorsqu'une force se dirige dans un sens, il se produise une force en sens contraire tendant à s'opposer à la première, la force de division granulaire va faire naître une force de cohésion qui va tendre à s'opposer à elle. Cette dernière, due à la diminution de l'épaisseur et de la charge électrique de la couche périgranulaire va prendre naissance à la périphérie de la cellule, là même où la première force est apparue. Alors, les granules colloïdaux vont augmenter de volume et leur surface de contact va diminuer, chacun d'eux verra son métabolisme s'affaiblir, son mouvement brownien deviendra plus lent et l'activité fonctionnelle diminuera d'intensité (hypoactivité de l'appareil locomoteur). Ce processus de cohésion va se propager lui-aussi de dehors en dedans. Sur son passage, les colloïdes repassent à l'état de gel, chaque système tourbillonnaire réagit de nouveau sur les systèmes tourbillonnaires voisins ; de nouvelles interactions se produisent entre eux et ils se communiquent réciproquement leur mode de vibration et d'arrangement des atomes. On voit les particules en mouvement s'orienter suivant une direction déterminée et des figures de symétrie apparaître. A la « dépolérisation », a fait suite la « polarisation » de la cellule.

Or, cette propagation des processus de dispersion et de cohésion qui s'effectue de la périphérie de la cellule vers le centre, se fait dans un certain temps. Il en résulte que lorsque le centre de la cellule devient le siège de la division granulaire, la périphérie com-

mence déjà à être le théâtre de la réunion des granules divisés. Les mêmes phénomènes n'ont pas lieu en même temps dans toute la cellule ; toutes les fois que le centre de celle-ci est momentanément le siège d'une suractivité, l'activité des appareils de relation est momentanément suspendue. Et le phénomène d'inhibition consiste essentiellement dans cette suspension d'activité. Ce phénomène n'est pas commandé par la cellule qui, désireuse de redistribuer sa matière et son mouvement, veut se séparer un instant du monde extérieur ; ce phénomène est soumis à la loi de l'action et de la réaction.

Et si chez les êtres les plus élevés en organisation, la nature de ce phénomène n'apparaît pas facilement, c'est que la simultanéité des processus d'inactivité périphérique et de suractivité centrale, étant favorable à l'organisme, l'évolution transforme le phénomène d'inhibition en une véritable fonction de l'être vivant.

La matière vivante est donc dans un perpétuel état d'équilibre stable. Petrovitch, dans son livre sur « Mécanismes communs aux phénomènes disparates », écrit : « L'équilibre stable est caractérisé par ce fait que si on cherche à le troubler, il se produit des réactions qui atténuent les conséquences des perturbations extérieures et qui tendent à un retour à l'état primitif ».

Or, les faits que nous avons rapportés dans le premier et le second chapitre de cette étude sont, croyons-nous des exemples biologiques de cette force d'équilibre.

L'être vivant et son milieu constituent un tout indissociable défini par les interactions physico-chimiques de ses parties. Lorsqu'une des modalités de l'énergie extérieure, qu'elle soit mécanique, physique ou chimique, vient frapper ce système, il se produit un déséquilibre entre l'élément vivant et l'élément inanimé. Chacun d'eux subit une variation. Celle du protoplasme est la plus caractéristique. Elle consiste dans une hyperactivité fonctionnelle, dans un acheminement structural vers des états de dédifférenciation, de solification, d'hydratation. Mais cette variation biologique, ce processus de dispersion micellaire déclenche dans le protoplasme des forces réactionnelles qui s'opposent à cette variation. Ces forces se traduisent par une hypoactivité fonctionnelle, par un acheminement structural vers des états de différenciation, de gélification, de déshydratation. Et ces forces peuvent dépasser leur but qui est le retour à l'état primitif ; nous voyons alors apparaître dans la cellule une série de phases de sens contraire qui s'amortissent peu à peu.

Le système que nous venons de considérer et qui est constitué par l'être vivant et son milieu est sans cesse attaqué par les agents extérieurs. L'élément vivant ne se repose donc jamais ; il met sans cesse en évidence une série d'oscillations d'amplitude croissante ou décroissante. Et si nous considérons cet élément comme un complexe colloïdal, nous dirons que ce complexe est sans cesse dans un état d'équilibre stable, oscillant entre les deux états de la solution et

de la suspension ; mais capable toujours de se maintenir à une certaine distance de chacun d'eux.

Le protoplasme vivant nous apparaît comme le seul colloïde réversible que nous connaissions. Il n'y a que dans le système : être vivant — milieu, que se réalisent les conditions nécessaires pour la mise en œuvre de la réversibilité fondamentale. La dualité de ce système se maintient, **malgré les perturbations fortes** provoquées par les agents extérieurs ; et ce n'est que lorsque ces actions sont trop brutales que l'être vivant dépasse la zone des réactions réversibles, et incapable de revenir en arrière, perd sa personnalité physico-chimique et se confond avec son milieu. Le système alors disparaît et la vie s'éteint.

III. - Evolution de l'activité protoplasmique

La matière vivante est d'une complexité structurale et dynamique qui semble infinie ; et c'est cette notion de la grandeur de la complexité cellulaire qui a frappé les biologistes et qui les a poussé à séparer le monde prétendu vivant, d'un monde prétendu inanimé et à échafauder leur théorie vitaliste. Mais peu à peu, ils ont compris qu'entre ces deux mondes, la différence de complexité n'était qu'une question de degré, car les premières tentatives de construction de substances complexes ont été couronnées de succès. Les frontières semblent donc s'évanouir.

Loin de nous la pensée de les rétablir. Toutefois, nous ne croyons pas que les caractères propres aux protoplasmes résident dans les modalités structurales et dynamiques qu'ils revêtent. C'est, selon nous, dans les changements que ces modalités subissent, dans les variations de forme et de mouvement que réside le caractère essentiel des phénomènes vitaux. Dans la première et la seconde partie de ce travail, nous nous sommes appliqués à rechercher ces variations et nous avons constaté que toutes les fois que la cellule est attaquée par un agent extérieur et que cet agent ne dépasse pas une certaine intensité, cette cellule manifeste les deux propriétés fondamentales suivantes : d'une part, elle provoque en elle une redistribution de la matière et du mouvement, elle se régénère ; et, d'autre part, durant cette métamorphose, elle se sépare du monde

extérieur, rompt toute relation avec lui, arrête ses activités externes.

La cellule est alors dans une période de devenir ; L'équilibre bio-cosmique se modifie ; une nouvelle harmonie prend naissance.

Mais pourquoi un tel changement !

Disons-nous que le protoplasme atteint par les vibrations du milieu ambiant capte les longueurs d'ondes qui l'entourent, comme il capte l'énergie et la matière et que, guidé par ces modalités vibratoires, il se sert de l'énergie pour façonner la matière et la rendre plus apte à recevoir les impressions, à connaître le monde extérieur. Disons-nous que le sarcode est animé d'un instinct qui le pousse à s'adapter, à vibrer à l'unisson de l'ambiance, qu'il est animé d'une volonté de résonnance ! Une telle explication serait imprégnée de finalisme, elle serait à notre avis métabiologique. Et comment, d'ailleurs, l'imagination finaliste pourrait-elle expliquer les oscillations à fortes amplitudes que manifeste parfois la matière vivante à moins de parler d'hésitations ; comment surtout pourrait-elle comprendre ces créations qui, loin d'adapter l'être au milieu rendent précaires les systèmes d'échange entre lui et ce milieu, à moins de parler d'erreurs, de défaillances. Mais il nous paraît inutile de tenir un tel langage anthropomorphique. Au lieu de parler du but, nous parlerons des conséquences de l'activité vitale et nous dirons que tout changement cellulaire aboutissant à de nouvelles créations de modalités structurales et dynamiques est la conséquence

de l'activité d'équilibre de l'être vivant qui met en œuvre pour agir ses forces de division et de cohésion colloïdales.

Ces nouvelles créations ne sont pas toujours, comme on est trop souvent porté à le croire, utiles à la cellule ; bien au contraire, elles lui sont parfois nuisibles. Quoi qu'il en soit, l'activité d'équilibre à mesure qu'elle s'exerce se perfectionne ; et pour nous rendre compte de la nature de ce perfectionnement, nous n'avons qu'à observer les processus de division nucléaire. Parfois, en effet, nous voyons régner le désordre dans la cellule en division : un simple processus d'étranglement ou de clivage partage la chromatine en fragments d'inégales valeurs ; mais parfois aussi nous voyons la répartition chromatique se régulariser, les divisions devenir de plus en plus précises, les fragments nucléaires acquérir une même valeur quantitative et qualitative. C'est qu'en effet les processus de dispersion et de condensation s'organisent et s'intensifient à mesure qu'ils évoluent ; le travail cellulaire devient plus précis et nous voyons naître dans la cellule des appareils fonctionnels destinés à l'accomplissement de ce travail. Cette propriété fondamentale du protoplasme, de se séparer du monde extérieur et de revenir en arrière pour régénérer sa substance, ne se manifeste d'une façon précise chez les êtres inférieurs que par intermittences et chacune de celles-ci est conditionnée directement, comme nous l'avons vu dans la seconde partie de cette étude, par des perturbations du milieu. Mais peu à peu, les pro-

cessus de rénovation protoplasmique finissent par devenir de véritables fonctions de la cellule.

Et nous sommes ainsi conduits à rechercher le principe de l'évolution des organismes vivants dans le perfectionnement de l'activité d'équilibre, perfectionnement ayant pour conséquence le développement de nouvelles structures, de nouvelles fonctions. Ce sont ces structures et ces fonctions que nous allons maintenant étudier.

Evolution des réactions réversibles

L'activité d'équilibre augmente à mesure qu'elle s'exerce ; les redistributions de matière et de mouvement se font à la fois d'une façon plus précise et d'une façon plus profonde ; et il en résulte une complexité croissante des structures et des fonctions.

Or, cette complexité — dont le métazoaire est une manifestation — a pour conséquence l'apparition, à côté des excitants externes des réactions protoplasmiques, d'excitants internes, produits du métabolisme cellulaire, substances à la fois d'excrétion et de rénovation. Ces excitants s'accumulant peu à peu au sein du protoplasme, provoquent à des intervalles plus ou moins réguliers et déterminés, d'une part, par la complexité spécifique de l'organisme et, d'autre part, par les conditions spéciales du milieu, des crises de réactions réversibles.

L'activité d'équilibre, chez l'être différencié, se présente donc sous deux modalités : l'une est conditionnée par des facteurs externes et conserve l'aspect des réactions d'équilibre que nous avons étudié chez le Protozoaire ; l'autre est conditionnée par des facteurs internes et devient une caractéristique de l'être.

Réactions réversibles conditionnées
par des facteurs externes

L'être vivant différencié continue à subir l'influence du milieu extérieur. Les variations de ce dernier provoquent des déséquilibres, l'être devient le siège de dégénération ; et il réagit sans cesse en se régénérant. Multiples sont les processus de régénérations, mais dans tous, nous retrouvons la même série de phénomènes. C'est toujours une cellule plus ou moins différenciée qui, atteinte par l'agent extérieur, se dédifférencie, retourne en arrière vers des états embryonnaires, puis se crée un nouvel édifice sans rapport nécessaire avec l'ancien. Dans ce travail de réorganisation protoplasmique la cellule est guidée non seulement par la modalité et l'intensité de l'agent extérieur, mais également par ses rapports morphologiques et physiologiques avec les autres cellules. Il existe, en effet, entre les différentes parties d'un organisme des interactions plus ou moins fortes ; celles-ci se font surtout sentir entre deux points symétriques, et si l'un d'eux est en phase de régénération, son activité d'équilibre est facilitée et dirigée par la présence de l'autre.

Les causes de régénération sont très variables. Tantôt c'est une cause mécanique : amputation de la queue d'un Triton par exemple : on voit alors à la surface de section les cellules revenir à des stades plus jeunes, redevenir indifférentes, puis reconstituer une nouvelle queue parfois semblable à la première, parfois anatomiquement plus simple. Ce processus de

régénération consécutif à une action mécanique se retrouve chez les êtres les plus différenciés : dans une plaie, chez l'homme, nous assistons à la même série de phénomènes. Dans d'autres circonstances, l'activité plastique est réveillée par une cause physique et souvent celle-ci a une électivité pour certaines cellules de l'organisme : c'est à leur niveau que le déséquilibre se produira, c'est à leur niveau que s'effectuera la régénération.

Enfin, ce sont très souvent des agents chimiques ou animés qui attaquent l'organisme. Dans l'intoxication et l'infection, nous retrouvons des modalités du processus régénératif ; nous assistons à une phase de dispersion traduisant l'activité de l'organisme, puis à une phase de condensation confirmant cette activité par des résultats structuraux et fonctionnels. Ces résultats sont tantôt favorables à l'organisme lui permettant un métabolisme anabolique et nous parlerons d'adaptation, d'immunité ; tantôt indifférent, et tantôt nuisible provoquant un métabolisme katabolique, et nous parlerons d'anaphylaxie. Comme nous l'avons déjà dit, l'être qui réagit pour rétablir son équilibre n'est pas animé d'un instinct de défense, n'est pas dirigé par une vision d'adaptation ; l'effet de l'activité d'équilibre n'est qu'une résultante du système d'échanges entre l'organisme et le milieu.

Tous les tissus, toutes les cellules sont capables de redistribuer leur matière et leur mouvement ; il n'y a pas de cellules auxquelles soit confiée providentielle-ment une certaine fonction. Toutefois, à mesure que

la cellule se différencie, elle devient moins apte à se différencier et l'on peut dresser la liste des activités d'équilibre cellulaires en se basant sur leur degré de différenciation. On constate alors que de toutes les cellules capables de réagir aux influences extérieures, c'est la cellule conjonctive qui vient en tête ; c'est elle qui est la plus apte à se régénérer. L'inflammation permet de mettre ce fait en évidence.

Le Professeur Letulle dans son livre « L'Inflammation » écrit à ce sujet

« En présence d'une cause phlogogène, ces différents éléments cellulaires réagissent violemment, dès le début, chaque espèce selon ses moyens. Le premier effet appréciable est le gonflement et la tuméfaction de l'élément cellulaire. Les cellules mésodermiques récupèrent, ou exaltent dans une certaine mesure, leurs fonctions embryogéniques, en particulier leur motilité et leur contractilité. Ce réveil des aptitudes fonctionnelles héréditaires semble être, toutes choses égales d'ailleurs, d'autant plus manifeste que la spécialisation de l'élément est moins élevée. Les endothéliums vasculaires, pour ne citer qu'un exemple, paraissent être à ce point de vue bien moins indépendants, moins libérables, si l'on peut ainsi dire, dans le cours des processus inflammatoires que les endothéliums des séreuses si aisément mobilisables. »

Réactions réversibles conditionnées
par des facteurs internes

L'être vivant est donc le siège incessant de réactions réversibles. Une force de régénération protoplasmique est la source de nouveaux états statiques et dynamiques. L'être vivant devient plus complexe, chaque élément plus dissemblable des éléments voisins. Or, à mesure que cette différenciation s'effectue, chacun des éléments perd peu à peu de son pouvoir de régénération ; livré à lui-même il deviendrait de plus en plus incapable de rétablir l'équilibre sans cesse rompu. Mais une association des éléments s'établit alors, constituant un système d'équilibre ; cette association est le milieu intérieur.

Celui-ci se forme dès le stade IV de la segmentation de l'œuf et peu à peu il prend toute sa signification organique. Voici la description de Rabaud (Element de Biologie générale) sur la genèse de ce système intérieur :

« Dès le stade IV, le contact entre les quatre éléments est incomplet : en un point de la ligne d'intersection des deux plans se produit une cavité, très petite, et que remplit un liquide venu, suivant toute vraisemblance, du milieu extérieur au moment où la séparation se produisait. Cette cavité ne cesse de grandir, en même temps que les blastomères se multiplient, si bien que ceux-ci ne tardent pas à former une vésicule close : la morula. La situation relative des blastomères est alors caractéristique. En contact immédiat les uns avec les autres, par la majeure par-

tie de leur surface, ils sont en rapport par le reste, avec deux milieux différents, le milieu extérieur d'une part, la cavité qu'ils délimitent de l'autre ; ils entrent nécessairement en relations d'échanges avec celle-ci qui constitue, par suite, un milieu intérieur. Du même coup, l'interdépendance des blastomères s'accroît d'une façon considérable ; d'une part, ils sont mécaniquement liés ensemble, d'autre part, l'un de leurs systèmes d'échanges s'établit avec un milieu de dimensions très réduites. Dans ces conditions, le fonctionnement de l'un retentit sur les autres, et réciproquement, d'une manière immédiate et active.

« Néanmoins, l'individualité de chaque blastomère n'a pas encore entièrement disparu. Entre eux, la cohésion est faible, et sans conserver une forme sphérique, ils n'exercent pas l'un sur l'autre une forte pression. Mais un changement se produit bientôt, dont il faut attribuer l'origine à l'existence du milieu interne. Quoique ce milieu ne soit pas entièrement isolé du milieu extérieur, il ne communique avec lui que difficilement par les interstices fort étroits qui subsistent entre les blastomères. C'est donc un milieu virtuellement clos, milieu limité, qui s'oppose au milieu extérieur pratiquement illimité en raison de son immense étendue. Tandis que celui-ci se renouvelle sans cesse et conserve une composition comparable à elle-même, celui-là se renouvelle mal et sa composition varie du fait des échanges auxquels il prend part. Un système d'échanges s'établit forcément entre le liquide de la cavité et les blastomères qui le limitent.

les produits de sécrétions du sarcode tombent dans la cavité, tandis qu'une certaine quantité du liquide passe dans les blastomères. La composition du milieu interne se transforme ainsi peu à peu et sa transformation se répercute nécessairement sur le sarcode en interaction avec ce milieu. Dès lors, les blastomères se trouvent en relation avec deux milieux différents, l'extérieur et l'intérieur. Un premier effet s'ensuit aussitôt : la cohésion des blastomères change, ils prennent contact par une très large surface, la compression réciproque s'accroît : la morula prend le nom de blastula. »

Ce milieu intérieur synthétise et coordonne toutes les activités organiques ; c'est lui qui contient les facteurs internes de l'activité d'équilibre, les hormones, les harmonies chargées d'assurer les redistributions de matière et de mouvement.

Et ces redistributions de matière et de mouvement se manifestent alors sous la forme du bourgeonnement, de la reproduction parthénogénétique, de la reproduction sexuée, de la métamorphose. Dans chacune de ces formes, l'activité d'équilibre se présente sous les deux phases successives de dispersion et de condensation protoplasmiques ; mais c'est surtout dans la métamorphose que ces processus apparaissent dans toute leur ampleur. Si nous étudions, en effet, la dernière métamorphose de l'insecte dans la chrysalide, nous constatons que le corps de l'animal subit une véritable fonte : son architecture disparaît, il se transforme en un magma où il devient impossible de

distinguer toute trace de l'individualité passée. Ce n'est pas là un processus de destruction, de mort, mais un processus actif de dispersion ; l'acte préliminaire d'une nouvelle distribution de matière et de mouvement, de la formation d'une nouvelle individualité.

La métamorphose, aussi bien que le bourgeonnement et la reproduction sont provoquées par le développement de substances perturbatrices internes, produits du métabolisme cellulaire ; d'irritants physiologiques qui ébauchent un déséquilibre organique et déclenchent les puissances d'équilibre. Le tactisme de ces dernières, pour certains éléments vivants, s'explique par la position relative de ces éléments dans le complexe organique et par les rapports physico-chimiques qu'ils ont avec les autres éléments d'une part, avec les milieux de la cellule d'autre part.

Considérations sur les Réactions

Réversibles chez l'Homme

Les êtres les plus différenciés dans la série zoologique, comme les êtres les plus simples en organisation, sont dans un perpétuel état d'équilibre stable, stabilité entretenue par les incessantes perturbations du milieu ambiant. Tout protoplasme vivant, quel que soit son rôle fonctionnel, quel que soit son degré de spécialisation organique, est toujours le siège de réactions réversibles : phase de dispersion suivie de phase de condensation ; et chacune de celles-ci est une manifestation de cette force d'équilibre qui est au fond de toute parcelle de matière vivante. Les études que nous avons entreprises sur l'être humain à ce sujet nous ont montré, en effet, que toute manifestation vitale est soumise à de perpétuelles oscillations, que ces manifestations soient de nature physique ou psychique.

C'est ainsi qu'en étudiant le comportement physiologique du même individu à des intervalles de temps assez rapprochés, nous avons constaté des modifications parfois assez importantes de la formule leucocytaire, du nombre des globules blancs ; de la tension maxima et minima, de l'indice oscillométrique, de la coagulabilité sanguine et de la température. Indépendamment de toute cause exogène perceptible, de toute cause endogène décelable, nous avons remarqué que chez certains individus ces oscillations physiologiques

avaient une grande amplitude, tandis que chez d'autres, au contraire, elles étaient peu marquées.

Passant du domaine physique au domaine psychique, nous nous sommes demandé si le caractère oscillatoire des processus psychologiques, caractère s'affirmant dans certains états mentaux : les états cycliques, n'était pas la traduction dans la conscience de cette activité réversible de la matière vivante.

La connaissance de ces oscillations nous semble capable d'expliquer certaines réactions physiologiques qui paraissent au premier abord paradoxales. Lorsqu'en effet nous voulons connaître l'action de tel agent mécanique, physique ou chimique, sur une des modalités réactionnelles de l'organisme, nous devons toujours avoir présent à l'esprit l'état oscillatoire de la modalité réactionnelle envisagée. Veut-on, par exemple, connaître l'action pharmacodynamique d'un médicament sur la leucocytose ou la pression artérielle d'un individu, il faut, avant tout, connaître l'état oscillatoire normal du système cardio-vasculo-sanguin de cet individu ; puis, après avoir mesuré la grandeur de l'agent causal, mesurer le nombre et l'amplitude des oscillations anormales déclenchées par ce médicament, ainsi que la durée d'amortissement de ces oscillations. Nous ne pouvons méconnaître les nombreuses difficultés que va rencontrer un expérimentateur aussi exigeant : son réactif biologique est si complexe !

Et pourtant ces notions nous paraissent indispensables pour connaître d'une façon précise la sensi-

bilité d'un système organique vis-à-vis d'un agent physico-chimique déterminé.

Les expériences que nous venons d'entreprendre sur l'homme au sujet de l'état oscillatoire des réactions biologiques, nous donnent l'espoir de pouvoir bientôt apporter une nouvelle contribution à l'étude des réactions réversibles.

L'être vivant est donc dans un perpétuel état de changement ; il se défait et se refait sans cesse.

Mais à mesure qu'il évolue, la force d'équilibre s'intensifie et s'organise et son individualité s'affirme. Tout d'abord, c'est l'être tout entier qui est doué du pouvoir de se régénérer ; toute sa masse protoplasmique est dans un certain état de dispersion, d'indifférenciation ; et son activité métabolique est alors intense. Mais peu à peu, il se différencie. Or, cette différenciation n'a pas la même intensité dans toutes les régions de l'organisme : les redistributions de matière et de mouvement deviennent le propre de certaines cellules, de certains organes, et cette spécialisation est réglée par la position qu'occupe chaque cellule par rapport aux autres et par rapport au milieu, et par les interactions physico-chimiques qui en résultent. Certaines régions restent presque indifférenciées durant tout le cours de l'évolution individuelle : ce sont les plages germinatives ; d'autres se différencient plus ou moins, conservant le pouvoir de revenir à l'indifférence primitive ; d'autres enfin subissent de profondes différenciations.

Tandis que ces processus de différenciation se pour-

suivent, on voit apparaître dans le milieu intérieur les excitants spécifiques des régénérations protoplasmiques. Ces excitants ne sont que les produits du métabolisme cellulaire, du métabolisme des tissus dont ils sont chargés d'assurer la régénération. Il y a là un cycle particulier : les excitants de l'activité cellulaire sont précisément les produits de cette activité : ces crises de régénérations ont leur cause dans l'activité même de l'organisme.

Mais celles-ci ne surviennent qu'à des intervalles déterminés : c'est qu'en effet ces excitants internes sont soumis aux interactions de l'organisme et du milieu. Or, chez les êtres supérieurs, le milieu est soumis à des périodicités : saison, nycthmères. L'être va s'adapter à ces périodicités, et les crises de redistribution de matière et de mouvement seront soumises à un rythme.

Le sommeil est une de ces crises cycliques de rénovation organique et psychique qui s'est organisée en véritable fonction. L'état de sommeil, précédé d'un besoin et suivi d'un plaisir, se manifeste par une suspension des activités de relation : les rapports avec le monde extérieur disparaissent, les perturbations faibles du milieu ne sont plus perçues. L'organisme devient alors le siège de processus de dispersion ; il revient vers des états moins différenciés ; il se régénère en donnant à sa matière et à son mouvement une nouvelle distribution.

Cette systématisation des processus de régénération permet de comprendre le sens de la vie indivi-

duelle. Car tandis que l'activité de redistribution de la matière et du mouvement se localise dans certaines régions qui deviennent la source de nouvelles individualités, les autres régions continuant à se différencier, deviennent de moins en moins capables de rétablir l'équilibre sans cesse rompu : dès qu'une variation forte se produit dans le milieu les cellules de cette région succombent les unes après les autres, suivant leur degré de spécialisation. D'autres cellules plus jeunes prennent leur place pour succomber à leur tour : le tissu épithélial est remplacé par le tissu conjonctif et celui-ci va dégénérer. Nous assistons là à des morts partielles, à la constitution de lésions qui s'étendent et finalement la mort individuelle apparaît.

Les morts partielles et la mort totale de l'individu ne sont donc pas une nécessité pour l'espèce, mais une conséquence de la complexité croissante des structures et des fonctions, complexité qui, nous l'avons vu, est due au fonctionnement même de l'activité d'équilibre de l'organisme vivant.

Conclusions

I. Toute manifestation fonctionnelle d'un être vivant passe par des phases alternatives d'hyper et d'hypo-activité.

II. Les structures histologiques, physiques et chimiques des protoplasmes varient sans cesse :

L'histologie révèle l'état amorphe et l'état figuré.

La physique nous montre les états de sol et de gel.

La chimie met en évidence les états successifs d'hydratation et de déshydratation.

III. La cellule vivante est le siège de deux séries de processus de sens contraire :

L'un d'eux, que nous avons appelé processus de dispersion, est caractérisé au point de vue fonctionnel par une hyperactivité et au point de vue structural par l'acheminement vers l'état amorphe, vers l'état de sol, vers un excès de lipoïdes.

L'autre, que nous avons appelé processus d'aggrégation, est caractérisé au point de vue fonctionnel par une hypoactivité et au point de vue structural par le retour à l'état figuré, à l'état de gel, à une pénurie de lipoïdes.

IV. Les variations structurales et fonctionnelles de la cellule sont dues aux variations du milieu.

V. Les variations faibles du milieu provoquent dans la cellule une phase de dispersion, puis une phase

d'agrégation, enfin, après une ou plusieurs oscillations de même nature, mais d'amplitude décroissante, un retour à un état plus ou moins semblable à l'état antérieur.

Dans cet ensemble réactionnel, la cellule met en évidence une réversibilité alternative entre deux états.

VI. Les variations fortes du milieu provoquent dans la cellule une destruction protoplasmique.

La cellule est alors le siège de réactions irréversibles.

VII. Toute réaction physiologique est une réaction réversible et tout agent physique ou chimique qui la déclenche est un excitant.

Toute réaction pathologique est une réaction irréversible, aboutissant à une lésion, et tout agent physique ou chimique, qui la déclenche, est un toxique.

VIII. Pour une cellule déterminée, tout agent chimique ou physique peut être un excitant ou un toxique :

D'une part, suivant la dose de cet agent, suivant que cette dose est réalisée progressivement ou brusquement, suivant que l'agent agit à cette dose d'une façon continue ou par impulsion courte ;

Et d'autre part, suivant le stade évolutif de la cellule et son état physiologique ou pathologique antérieur.

Pour tout agent physique ou chimique, on peut

déterminer un seuil de toxicité : apparition de la réaction irréversible.

IX Les réactions réversibles sont d'une grande complexité et il est impossible dans l'état actuel de nos connaissances de découvrir les lois qui les régissent.

Les réactions irréversibles sont beaucoup plus simples et nous avons pu établir une relation numérique entre les variations de doses de l'agent toxique et la vitesse des processus réactionnels de l'organisme intoxiqué.

X. La notion de vitesse des réactions protoplasmiques nous semble fondamentale en biologie. Cette notion nous a permis une classification des agents toxiques suivant la dose nécessaire pour provoquer la même vitesse des réactions.

Elle nous a permis aussi de constater que les sels alcalins et alcalino-terreux ont : à même concentration moléculaire le même degré de toxicité.

XI. Le protoplasme vivant est le seul colloïde réversible que nous connaissons.

Il manifeste sans cesse une activité d'équilibre, oscillant entre les deux états de la solution et de la suspension, mais capable de par cette activité de se maintenir toujours à une certaine distance de chacun d'eux.

XII. L'évolution des formes et des mouvements vitaux est due à des déplacements d'équilibre, condi-

tionnés par les interactions de l'être et du milieu et aboutissant à une nouvelle distribution de la matière et du mouvement tantôt favorable à l'individu, tantôt indifférente et tantôt nuisible.
